

PMDA 国際共同治験ワークショップ 開発者側の経験と課題 ①

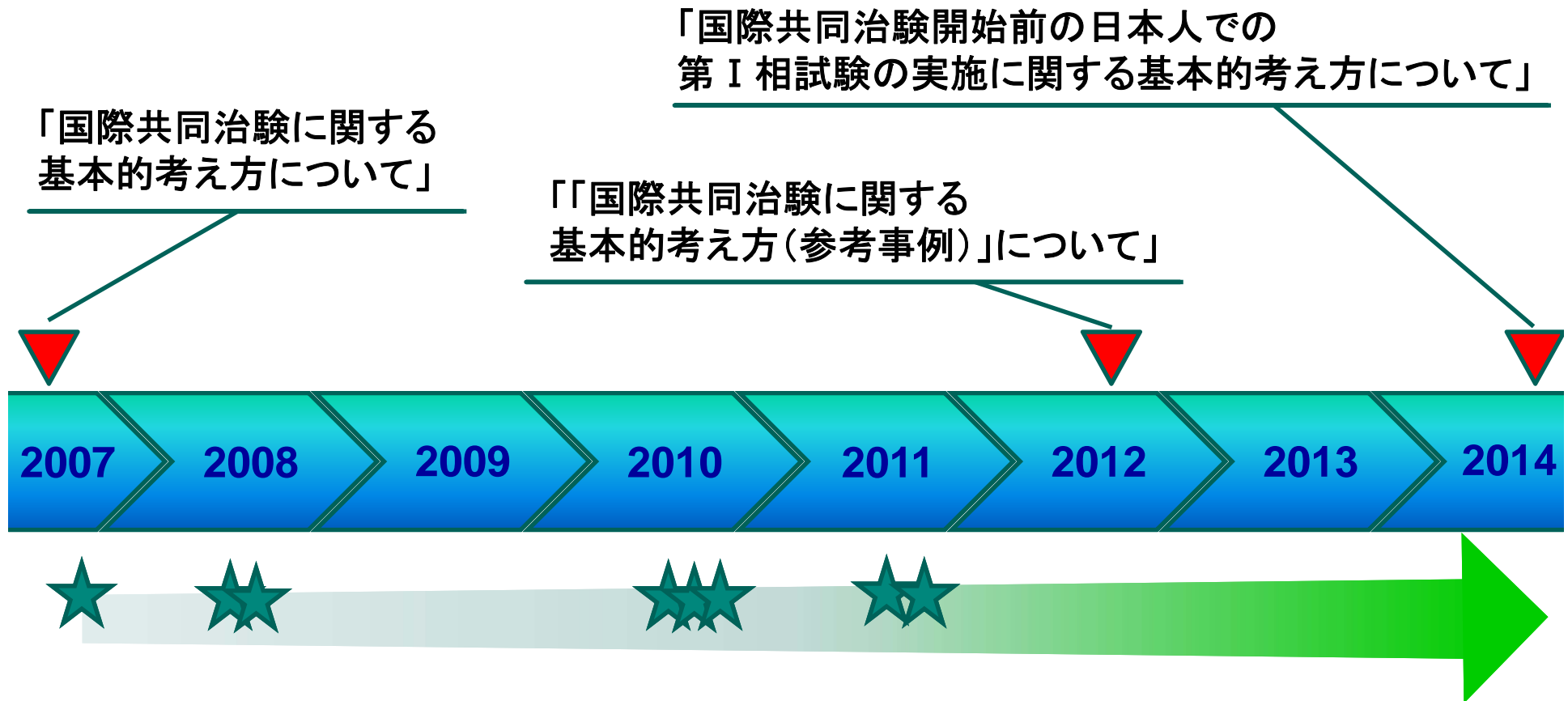
MSD 株式会社
臨床薬理開発領域
臨床薬理開発グループ
青木 郁夫



Agenda

- ▶ MSDの事例のまとめ
- ▶ 事例紹介
 - Case 1: 単回投与実施後、反復投与試験を実施せずに国際共同治験に参加した事例
 - Case 2: 単回投与実施後、国際共同治験参加前に反復投与試験を要求された事例
- ▶ 事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」
 - 抗体薬について

MSD のチャレンジ



MSD 事例一覧

| 相談事項 | Project | 領域 | 結果 |
|------------------------------------|---------|---------|----|
| 日本人健康被験者第 I 相試験を実施せずに国際共同治験へ参加可能か | MSD01 | ワクチン | ○ |
| | MSD02 | ワクチン | × |
| | MSD03 | 感染症／mAb | × |
| 日本人健康被験者第 I 相単回投与試験のみで国際共同治験へ参加可能か | MSD04 | 中枢神経系 | ○ |
| | MSD05 | 呼吸器系 | ○ |
| | MSD06 | 皮膚科／mAb | ○ |
| | MSD07 | 泌尿器系 | × |
| | MSD08 | 中枢神経系 | × |

Case 1 / 日本人反復投与試験を実施せずに国際共同治験参加を認められた事例 (MSD04)

▶ 背景

- 日本人単回投与試験実施後に対面助言
- 非日本人単回投与試験及び反復投与試験結果あり

▶ 日本人単回投与試験のみで国際共同治験に参加が可能と考えた根拠

- 日本人単回投与における安全性データは、非日本人で得られた安全性データとおおむね類似し、大きな問題は見られていない
- 単回投与の薬物動態に日本人と非日本人で大きな違いなし
- 非日本人反復投与後の曝露量は単回投与から予想される範囲内であった
- 国際共同治験において薬物動態の比較が可能
- 主要な代謝酵素に民族差無し



Case 1 / 日本人反復投与試験を実施せずに国際共同治験参加を認められた事例 (MSD04)

▶ PMDA見解

- 一般的には国際共同治験実施前に、日本人を対象とした第 I 相反復投与試験を実施しておくことが望ましい
 - 安全性に大きな問題が認められていない
 - 単回投与後の曝露量に
 - 著しい非線形が認められていない
 - 日本人と非日本人に著しい差が認められていない
- 日本人を対象とした第 I 相反復投与試験を実施しないことは許容できる
- 国際共同治験に参加することに大きな問題は無い

Case 2／国際共同治験参加前に日本人反復投与試験の実施を求められた事例(MSD08)

▶ 背景

- 日本人単回投与試験実施前に事前面談
- 非日本人単回投与試験及び反復投与試験結果あり

▶ 日本人単回投与試験のみで国際共同治験に参加が可能と考えた根拠

- 安全性プロファイルにおいて、これまでに実施した非日本人健康被験者を対象とした第 I 相試験で臨床的に問題となる事象はみられていない
- 単回及び反復経口投与後の曝露量は、用量に比例して増加(線形)
- 国際共同治験において薬物動態の比較が可能
- 主要な代謝酵素に民族差無し

Case 2／国際共同治験参加前に日本人反復投与試験の実施を求められた事例(MSD08)

▶ PMDA見解

- 新規化合物である
- メカニズムベースの有害事象がみられている
- 反復投与試験を実施し、日本人でも同様な有害事象が認められるか否かを国際共同治験参加前に確認する必要がある

紹介事例のまとめ

| | MSD04 | MSD08 |
|---------------------------------------|-----------------|-----------|
| 相談時期 | 単回投与実施後 | 単回投与実施前 |
| 作用機序 | 中枢神経系 | 中枢神経系 |
| 薬物動態特性 | | |
| 線形性 | 著しい非線形なし | 線形 |
| 代謝酵素(遺伝子多型)の民族的差異 | 民族差なし | 民族差なし |
| 曝露量の民族的差異の可能性 | 著しい差はなし | No data |
| 薬力学特性 | | |
| 新規性 | High | High |
| 安全性 | | |
| 海外で臨床試験が先行している場合に、その結果から日本人の安全性が評価可能か | 安全性に大きな問題は認められず | 日本人での評価必要 |
| 具体的なリスクが認められている場合に、そのリスクの科学的機序が明確か | | Yes |
| 有害事象の発現や重症度が用量依存的か | | Yes |



↓

日本人健康成人
第I相反復投与試験実施

国際共同治験参加

事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績 —2000～2013年承認品目

| 品目特性 | | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | Total |
|-------------|-------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 申請 区分 | 新有効成分含有医薬品 (NME) | 40 | 22 | 24 | 15 | 16 | 21 | 23 | 35 | 34 | 25 | 33 | 38 | 45 | 32 | 403 |
| | (%) | (60) | (56) | (56) | (52) | (57) | (34) | (32) | (42) | (44) | (27) | (32) | (29) | (38) | (26) | (38) |
| | 新医療用配合剤 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 1 | 3 | 5 | 5 | 8 | 5 | 3 | 6 | 40 |
| | 新投与経路医薬品 | 4 | 6 | 3 | 1 | 5 | 3 | 8 | 4 | 4 | 7 | 7 | 5 | 8 | 7 | 72 |
| | 新効能医薬品 | 21 | 9 | 10 | 8 | 5 | 33 | 26 | 28 | 26 | 40 | 34 | 59 | 41 | 57 | 397 |
| | 新剤形医薬品 | 0 | 2 | 5 | 0 | 0 | 2 | 7 | 4 | 2 | 2 | 3 | 2 | 1 | 3 | 33 |
| | 新用量医薬品 | 1 | 0 | 1 | 5 | 0 | 1 | 4 | 8 | 6 | 12 | 16 | 22 | 20 | 15 | 111 |
| | バイオ後続品 その他の医薬品 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 0 0 | 1 1 | 1 2 | 0 2 | 0 0 | 1 1 | 1 2 |
| 審査 区分 | 通常審査品目 | 51 | 25 | 29 | 24 | 17 | 23 | 42 | 52 | 40 | 71 | 82 | 77 | 72 | 80 | 685 |
| | 迅速処理品目 | 0 | 2 | 1 | 1 | 0 | 4 | 5 | 3 | 3 | 10 | 6 | 39 | 26 | 24 | 124 |
| | 希少疾病用医薬品 (除HIV) | 9 | 7 | 8 | 2 | 3 | 7 | 10 | 13 | 16 | 6 | 10 | 9 | 16 | 13 | 129 |
| | HIV感染症治療薬 | 2 | 1 | 0 | 1 | 3 | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 19 |
| | 希少疾病以外の優先審査品目 | 5 | 4 | 5 | 1 | 4 | 11 | 14 | 13 | 16 | 6 | 3 | 6 | 5 | 5 | 98 |
| | 抗がん剤併用療法 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 14 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| | 特例承認品目 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| | 優先審査品目 | 16 | 12 | 13 | 4 | 10 | 20 | 25 | 28 | 35 | 13 | 14 | 15 | 22 | 19 | 227 |
| (%) | (24) | (31) | (30) | (14) | (36) | (33) | (35) | (34) | (45) | (14) | (14) | (11) | (18) | (15) | (24) | |
| 適応外使用 | - | - | - | - | 1 | 20 | 10 | 4 | 5 | 8 | 7 | 16 | 3 | 7 | 81 | |
| 事前評価相談実施品目 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 3 | 3 | 6 | 5 | 17 | |
| | (%) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | (3) | (2) | (5) | (4) | (2) | |
| 事前評価済公知申請品目 | | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 30 | 23 | 21 | 74 | |
| | (%) | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | (23) | (19) | (17) | (7) | |
| バイオ医薬品 | | 8 | 8 | 2 | 3 | 2 | 9 | 10 | 13 | 12 | 24 | 17 | 22 | 13 | 23 | 166 |
| | (%) | (12) | (21) | (5) | (10) | (7) | (15) | (14) | (16) | (15) | (26) | (16) | (17) | (11) | (19) | (16) |
| オリジン 自社品 | | 51 | 26 | 30 | 21 | 19 | 29 | 59 | 61 | 49 | 72 | 77 | 89 | 76 | 78 | 737 |
| | (%) | (76) | (67) | (70) | (72) | (68) | (48) | (82) | (73) | (63) | (77) | (74) | (68) | (63) | (63) | (69) |
| 導入品 | | 14 | 10 | 11 | 7 | 7 | 17 | 12 | 21 | 29 | 22 | 25 | 41 | 38 | 42 | 296 |
| | 不明 | 2 | 3 | 2 | 1 | 2 | 15 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1 | 6 | 3 | 39 |
| 企業 国籍 | 外資系 | 26 | 22 | 18 | 18 | 16 | 20 | 41 | 46 | 40 | 54 | 54 | 62 | 62 | 60 | 539 |
| | (%) | (39) | (56) | (42) | (62) | (57) | (33) | (57) | (55) | (51) | (57) | (52) | (47) | (52) | (49) | (50) |
| 品目数 | | 67 | 39 | 43 | 29 | 28 | 61 | 72 | 83 | 78 | 94 | 104 | 131 | 120 | 123 | 1,072 |



事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

▶ 日本での抗体薬開発に関する論文

– *J Clin Pharmacol. 2012; 52: 1273-1276*

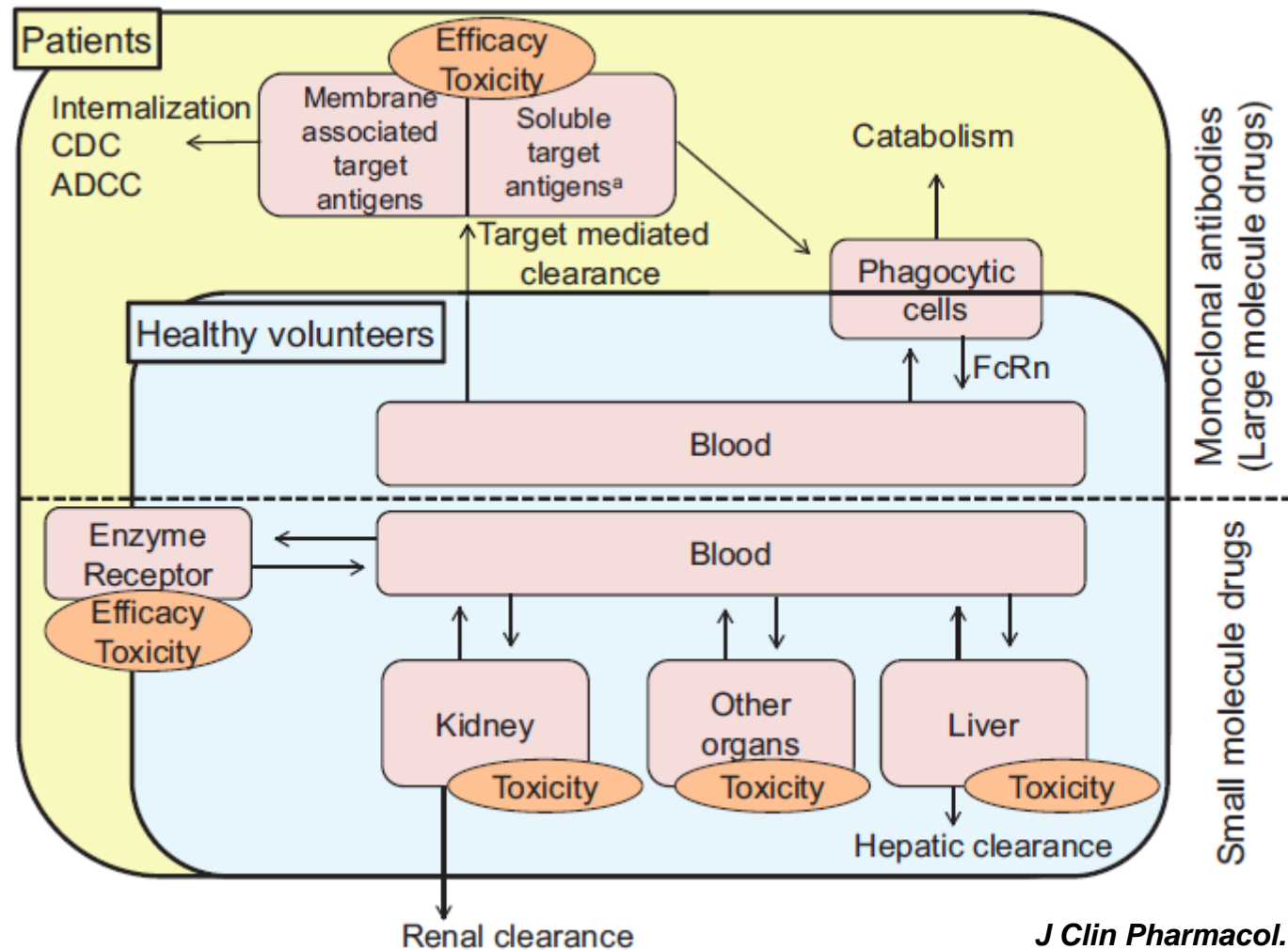
- Zhou H, Tsukamoto Y, Davis HM.
- Should clinical pharmacokinetic bridging studies between Caucasian and Asian populations be required for approval of monoclonal antibodies?

– *J Clin Pharmacol. 2014; 54: 483-494*

- Koji Chiba, Hiroyuki Yoshitsugu, Yuto Kyosaka, et al
- A Comprehensive Review of the Pharmacokinetics of Approved Therapeutic Monoclonal Antibodies in Japan: Are Japanese Phase I Studies Still Needed?

事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

Clearance of small and large molecule drugs



事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

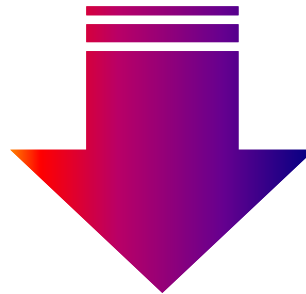
MSD 事例一覧(モノクローナル抗体)

| 相談事項 | Project | 領域 | 結果 |
|------------------------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|
| 日本人健康被験者第 I 相試験を実施せずに国際共同治験へ参加可能か | MSD01 | ワクチン | ○ |
| | MSD02 | ワクチン | × |
| | MSD03 | 感染症 / mAb | × |
| 日本人健康被験者第 I 相単回投与試験のみで国際共同治験へ参加可能か | 日本人健康成人第 I 相単回投与試験実施 ⇒国際共同治験参加 | | |
| | MSD05 | 呼吸器系 | ○ |
| | MSD06 | 皮膚科 / mAb | ○ |
| | | | 日本人健康成人第 I 相単回投与試験実施 ⇒国際共同治験参加 |
| | MSD08 | 中枢神経系 | × |

事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

- ▶ モノクローナル抗体薬の開発で海外が先行している場合
 - 非日本人健康被験者において
 - 予定臨床用量を含んだ用量範囲で薬物動態が線形である
 - 安全性に問題がない

J Clin Pharmacol. 2014;54:483-494



日本人健康被験者での第 I 相試験の必要性について
検討する価値はあるのでは？

Conclusion

▶ 事例紹介

- 日本人の第 I 相反復投与試験を実施せずに国際共同治験に参加できる／できないの岐路は、日本人での安全性担保であった

▶ 事例と事務連絡から考える「今後のチャレンジ」

- モノクローナル抗体薬の開発で海外が先行している場合、日本人健康被験者による第 I 相試験のあり方を検討することで、国際共同治験への参加をより促進する有益なディスカッションが出来ると思われる